

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用すること

サムスカ®錠15mg

トルバプタン錠

Samsca® tablets 15mg

承認番号	22200AMX00956
薬価収載	2010年12月
販売開始	2010年12月
国際誕生	2009年5月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

AD93X2B07

〔警告〕

本剤投与により、急激な利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。（「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

1. 本剤の成分又は類似化合物(モザバプタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 無尿の患者[本剤の効果が期待できない。]
3. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者[循環血漿量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]
4. 高ナトリウム血症の患者[本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
サムスカ錠15mg	1錠中 トルバプタン15mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
サムスカ錠15mg	青色の割線入りの素錠		8	3.1	約180

〔効能・効果〕

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は他の利尿薬(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等)と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）

〔用法・用量〕

通常、成人にはトルバプタンとして15mgを1日1回経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。
[症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。]
- (2) 目標体重(体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重)に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。

いこと。[国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。]

- (3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。（「臨床成績」の項参照）
- (4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(7.5mg)から開始することが望ましい。（「1. 慎重投与(1)、(2)」の項参照）
- (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。（「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照）
- (6) CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。[本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。]（「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）
- (7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

※※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者[急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照）
- (2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者[急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]（「4. 副作用(1)重大な副作用 2)血栓塞栓症」の項及び「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (3) 高カリウム血症の患者[本剤の利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意(6)」の項参照）
- (4) 重篤な腎障害のある患者[利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。]（「4. 副作用(1)重大な副作用 1)腎不全」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。
- (2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- (3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）
- (4) 本剤投与開始後24時間以内に利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照）
- (5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場

合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。(「1. 慎重投与(1)」の項参照)

(6) 本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させるおそれがあるため、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。(「1. 慎重投与(3)」の項参照)

(7) めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。また、P糖蛋白の基質であるとともに、P糖蛋白への阻害作用を有する。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。(「薬物動態」の項参照)
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セントジョーンズワート)含有食品	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が减弱するおそれがあるため、本剤投与時はこれらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。(「薬物動態」の項参照)
ジゴキシン	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤はP糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。(「薬物動態」の項参照)
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例213例中143例(67.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇65件(30.5%)、BUN上昇28件(13.1%)、血中尿酸上昇20件(9.4%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 腎不全(0.1～5%未満)：腎不全等の重度の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 血栓塞栓症(0.1～5%未満)：急激な利尿により血液

濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 高ナトリウム血症(頻度不明*)：本剤の利尿作用により血液濃縮を来し、高ナトリウム血症があらわれることがあり、意識障害を伴うこともある。投与中は、飲水量、尿量、血清ナトリウム濃度及び口渇、脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渇感の持続、脱水等の症状がみられた場合には、本剤の投与を減量又は中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また、正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(3)、(4)」の項参照)

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*
精神神経系		めまい、頭痛	
消化器	口渇、便秘	悪心、下痢	食欲不振
循環器		血圧低下	
代謝	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症	
腎臓	頻尿、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血	
その他		倦怠感、発熱、発疹	無力症

*：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験(ウサギ)で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている¹⁾。また、動物実験(ウサギ²⁾、ラット³⁾)で胚あるいは胎児移行が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている³⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、症状：

多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

処置：

呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

※※〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に本剤15～120mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す⁴⁾。

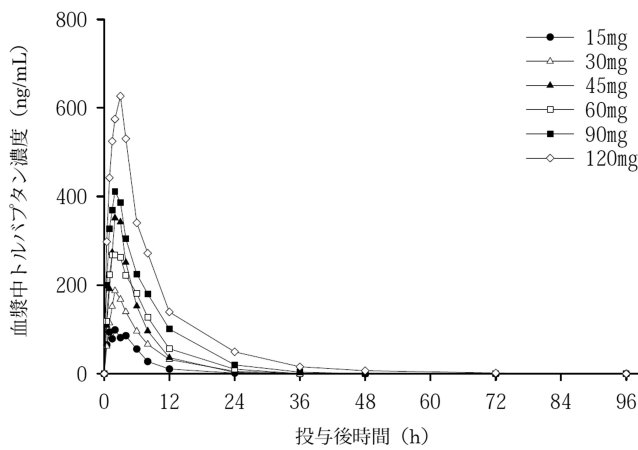


図1 健康成人におけるトルバパタン投与時の血漿中濃度推移(平均値)

6例、30mg群のみ12例

表1 トルバパタン単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
15mg	2.0(1.0~4.0)	135±53	645±367	3.3±1.2
30mg	2.0(1.5~6.0)	213±76	1,302±553	3.9±1.7
45mg	2.5(1.0~3.0)	363±318	2,098±1,950	2.9±0.8
60mg	3.0(1.5~4.0)	315±105	2,321±634	4.6±0.8
90mg	2.0(1.0~3.0)	429±146	3,600±922	5.8±1.4
120mg	2.0(2.0~3.0)	661±276	5,908±2,091	9.3±3.2

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、6例、30mg群のみ12例)
注)本剤の承認された用量は1日1回15mgである。

(2) 反復投与

健康成人に本剤30~120mgを空腹時1日1回7日間反復経口投与した時のトルバパタンの血漿中濃度に累積はみられなかった^{5,6)}。

心性浮腫患者に本剤15mgを1日1回7日間反復経口投与した時のトルバパタンの薬物動態パラメータを表2に示す⁷⁾。

表2 心性浮腫患者にトルバパタン15mgを7日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
投与1日目	4.0(1.8~5.9)	258±95	2,057±795	6.6±2.1
投与7日目	3.9(2.0~6.0)	256±102	2,173±1,188	6.8±2.2

(平均値±標準偏差、 t_{max} のみ中央値(範囲)、10例)
注)本剤の承認された用量は1日1回15mgである。

(3) 食事の影響

健康成人に本剤15mgを単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与では C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.3倍及び1.1倍であった⁸⁾。

(4) 絶対的バイオアベイラビリティ(外国人による成績)

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは56%であった⁹⁾。

2. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった(*in vitro*、限外ろ過)¹⁰⁾。

3. 代謝酵素

本剤は、ヒト肝ミクロソームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4により代謝される(*in vitro*)¹¹⁾。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に、¹⁴C-トルバパタン60mgを空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の58.7%及び40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の18.7%及び1%未満であった¹²⁾。

5. 相互作用(外国人による成績)

- 健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった¹³⁾。
- 健康成人において、本剤60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった¹⁴⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤240mgの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはそれぞれ1/6及び1/8になった¹⁵⁾。

- 健康成人において、CYP3A4の基質であるロバスタチン80mgと本剤90mgの併用により、ロバスタチンの C_{max} 及びAUCは1.3倍及び1.4倍になった¹⁶⁾。ロバスタチン80mgと本剤60mgの併用により本剤の C_{max} とAUCはいずれも1.2倍になった¹⁷⁾。
- 不整脈患者において、CYP3A4の基質であるアミオダロン200mgと本剤90mgの併用によるアミオダロンの薬物動態の変化は5%未満であった¹⁸⁾。
- 健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン25mgと本剤60mgの併用により、R-ワルファリンとS-ワルファリンの薬物動態は影響を受けなかった¹⁹⁾。
- 健康成人において、P糖蛋白の基質であるジゴキシシン0.25mgと本剤60mgの併用により、ジゴキシシンの C_{max} 及びAUCは、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。本剤の C_{max} とAUCは、いずれも1.1倍になった²⁰⁾。
- 健康成人において、本剤30mgとフロセミド80mgとの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCはいずれも1.2倍になった。ヒドロクロロチアジド100mgとの併用により、本剤の C_{max} 及びAUCは変化しなかった。本剤はフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響を与えなかった²¹⁾。

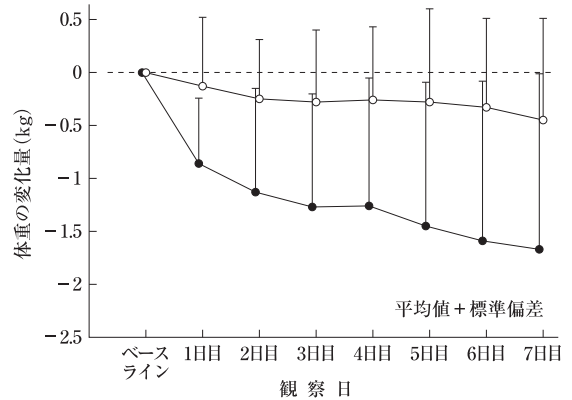
6. その他

肝障害: 肝性浮腫患者に本剤15mgを投与した時のAUCは、中等度肝障害患者(Child-Pugh分類AまたはB)で1,618ng·h/mL、重度肝障害患者(Child-Pugh分類C)で2,172ng·h/mLであった²²⁾。

高齢者(65歳以上)、性別: トルバパタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった²³⁾。

【臨床成績】

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、本剤15mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し有効性を検討した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、本剤15mg群-1.54±1.61kg(ベースライン:59.42±12.30kg、53例)(平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.45±0.93kg(ベースライン:55.68±12.60kg、57例)であり、本剤投与群では、プラセボ群と比較して有意な体重減少が認められた($p<0.0001$, t 検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した(図2)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見(頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫)が改善した(表3)²⁴⁾。



トルバパタン15mg群 (53) (53) (52) (51) (50) (47) (46) (46)
プラセボ群 (57) (57) (57) (56) (55) (53) (53) (52)
●— トルバパタン15mg群 ○— プラセボ群

図2 体重のベースラインからの変化量(プラセボとの二重盲検比較試験)

表3 心性浮腫に伴う所見の変化(プラセボとの二重盲検比較試験)

心性浮腫に伴う所見	トルバパタン15mg群	プラセボ群
頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]	-2.03±2.81 [27]	-0.51±1.18 [19]
肝腫大変化量 (cm) [例数]	-1.07±0.89 [18]	-0.35±1.00 [17]
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	63.9 [23/36]	42.1 [16/38]

(平均値±標準偏差)

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) バソプレシンV₂-受容体拮抗作用^{25, 26)}

トルバプタンは、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンのV₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞において、それ自身ではcAMPの産生増加を示さず、バソプレシンによるcAMPの産生を抑制したことから、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトバソプレシンV₂-受容体に対する阻害定数は、 0.43 ± 0.06 nmol/Lであった。

(2) 利尿作用^{26, 27)}

トルバプタンは、覚醒ラット及びイヌにおいて、用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。このとき、ループ利尿薬とは異なり、自由水クリアランスが正の値となり、自由水の排泄を増加させた(水利尿作用)。

(3) 抗浮腫作用^{28~30)}

トルバプタンは、ラット浮腫モデルにおいて、カラゲニン誘発浮腫及びヒスタミン誘発毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制した。また、覚醒心不全犬において水利尿作用を示し、前負荷を軽減させた。

2. 作用機序

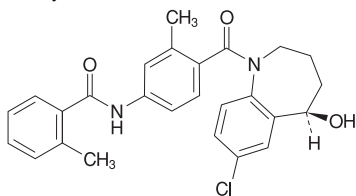
トルバプタンは、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：トルバプタン〔Tolvaptan (JAN)〕

化学名：*N*-[4-[(5*R*S)-7-Chloro-5-hydroxy-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl]-2-methylbenzamide

構造式：



分子式：C₂₆H₂₅ClN₂O₃

分子量：448.94

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。

融点：224~228℃

※〔包装〕

サムスカ錠15mg：20錠・100錠(PTP)

※※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 宮武昌也：社内資料(ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験Ⅱ), 1999
- 2) 上杉 透：社内資料(妊娠ウサギにおけるトキシコキネティクス：胚への移行), 2005
- 3) 白仁田明生：社内資料(ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行), 2005
- 4) 東 純一：社内資料(単回経口投与試験), 2002
- 5) 東 純一：社内資料(反復経口投与試験1), 2003
- 6) 東 純一：社内資料(反復経口投与試験2), 2006
- 7) 平山篤志：社内資料(臨床薬理試験), 2009
- 8) 東 純一：社内資料(食事の影響の検討), 2008
- 9) Hunt, T. L.：社内資料(絶対的バイオアベイラビリティ試験), 2006
- 10) 工藤庄次：社内資料(ヒト血漿における蛋白結合), 1995
- 11) 工藤庄次：社内資料(P450発現系による*in vitro*代謝試験), 1997
- 12) Laurent, A. L.：社内資料(吸収、分布、代謝、排泄試験), 2001
- 13) Leese, P. T.：社内資料(ケトコナゾールとの相互作用), 2000
- 14) Goldwater, D. R.：社内資料(グレープフルーツジュースとの相

互作用), 2005

- 15) Morrison, R. A.：社内資料(リファンピシンとの相互作用), 2006
- 16) Galitz, L. A.：社内資料(ロバスタチンとの相互作用1), 2002
- 17) Leese, P. T.：社内資料(ロバスタチンとの相互作用2), 2003
- 18) Shoaf, S. E. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther., 10(3), 165-171, 2005
- 19) Leese, P. T.：社内資料(ワルファリンとの相互作用), 2003
- 20) Shoaf, S. E. et al.：J. Clin. Pharmacol., 51(5), 761-769, 2011
- 21) Shoaf, S. E. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol., 50(2), 213-222, 2007
- 22) 金 盛烈：社内資料(肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析), 2009
- 23) Carlson, J. D.：社内資料(年齢、性別による影響), 2001
- 24) 福並正剛：社内資料(プラセボを対照とした二重盲検比較試験), 2008
- 25) Yamamura, Y. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 287(3), 860-867, 1998
- 26) Miyazaki, T. et al.：Cardiovasc. Drug Rev., 25(1), 1-13, 2007
- 27) Hirano, T. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 292(1), 288-294, 2000
- 28) 山下達也：社内資料(浮腫モデルにおける作用1), 2009
- 29) 宮崎俊樹：社内資料(浮腫モデルにおける作用2), 2008
- 30) 山村由孝：社内資料(心不全モデルにおける作用), 2002

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

大塚製薬株式会社
信頼性保証本部 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

※※(投薬期間制限に関する記載削除)